



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 40 39 631 A 1**

⑳ Aktenzeichen: P 40 39 631.2  
㉑ Anmeldetag: 12. 12. 90  
㉒ Offenlegungstag: 17. 6. 92

㉓ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 K 31/645**  
A 61 K 31/495  
A 61 K 31/40  
A 61 K 31/445  
// (A61K 31/645,  
31:495)A61K 31:40,  
31:445,C07D 401/04,  
401/06,401/14,  
417/12,417/14,  
405/12,209/90,  
311/04,335/06,  
471/08, 471/10,  
513/08

DE 40 39 631 A 1

㉔ Anmelder:  
Troponwerke GmbH & Co KG, 5000 Köln, DE

㉕ Vertreter:  
Müller, G., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 5090  
Leverkusen

㉖ Erfinder:  
Bode-Greuel, Kerstin, Dr., 5204 Lohmar, DE

㉗ **Neuroprotektive Kombination**

㉘ Die Erfindung betrifft die Kombination von 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptoragonistischen Wirkstoffen mit 5-HT<sub>2</sub>-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen sowie ihre Herstellung. Die Kombination hat im Vergleich zur Applikation von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten oder 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten alleine eine erhöhte neuroprotektive Wirkung und kann in Arzneimitteln zur Behandlung von cerebralen Ischämien eingesetzt werden.

DE 40 39 631 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine synergistische Kombination von 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptoragonistischen Wirkstoffen mit 5-HT<sub>2</sub>-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen, ihre Herstellung sowie ihre Verwendung in neuroprotektiven Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von Zuständen der cerebralen Ischämie.

Cerebrale Durchblutungsstörungen haben ein Absterben von Gehirnzellen zur Folge. Diese neuronale Degeneration, die oft erst verzögert eintritt, führt zu Funktionsausfällen im Gehirn mit neurologischen und/oder psychischen Symptomen [Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1, 155—185 (1981)].

Die Ursachen für cerebrale Durchblutungsstörungen können durch Arteriosklerose bedingte Gefäßverschlüsse, Hirnblutungen u. a. nach Gefäßriß bei Bluthochdruck, aber auch Ischämien durch Blutdruckabfall oder Embolie sein.

Es ist bekannt, daß 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptoragonistische Wirkstoffe sowohl bei einer prophylaktischen, als auch bei einer nach der cerebralen Ischämie erfolgten Behandlung die neuronale Degeneration und die in Folge auftretenden Funktionsausfälle des Gehirns vermindern [DE-OS 35 43 794].

Es wurde gefunden, daß 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptoragonistische Wirkstoffe überraschenderweise die neuroprotektive Wirkung von 5-HT<sub>2</sub>-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen in synergistischer Weise verstärken.

Unter 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptoragonistischen Wirkstoffen (Komponente A) im Rahmen der Erfindung werden serotonin-agonistische Wirkstoffe verstanden, die bei der Bindung an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen.

Bevorzugt sind solche Wirkstoffe, die bei einer Bindung an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l, besonders bevorzugt von 0,1 bis 100 nmol/l, insbesondere kleiner 10 nmol/l, aufweisen.

Solche Wirkstoffe können im Adenylat-Cyclasetest (EC<sub>50</sub>-Wert) identifiziert werden [J. Pharmacol. Exp. Ther. 238, 248—253 (1986)]. 5-HT<sub>1A</sub>-Liganden mit agonistischer bzw. partiell agonistischer Wirkung inhibieren die Forskolin-stimulierte Adenylat-Cyclase. Wirkstoffe, die die Enzymaktivität vermindern, haben eine Serotonin-agonistische bzw. partiell Serotonin-agonistische Wirkung. Der genannte Adenylat-Cyclasetest kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden.

Rattenhippocampus-Membranen werden unter geeigneten Bedingungen mit α-<sup>32</sup>P-ATP und Forskolin in Ab- und Anwesenheit von erfindungsgemäßen Verbindungen inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion wird das radioaktiv markierte cycloAMP isoliert und quantitativ bestimmt. Daraus wird die Enzymaktivität berechnet.

Die Bindungsstärke (Inhibitionskonstante bzw. K<sub>i</sub>-Wert) ist ein Maß für die Wechselwirkungen zwischen einem Wirkstoff und den 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren [Molecular Pharmacology 16, 687—699 (1979); J. Neurochem. 36, 220—226 (1981)].

Die Bindungsstärke kann beispielsweise wie folgt bestimmt werden:

Kalbshippocampus-Membranen werden mit <sup>3</sup>H-Serotonin in An- und Abwesenheit von zu untersuchenden Substanzen inkubiert. Die Reaktion wird durch Filtration gestoppt und die auf den Filtern verbleibende Radioaktivität gemessen. Aus den erhaltenen Verdrängungskurven werden IC<sub>50</sub>-Werte bzw. Inhibitionskonstanten K<sub>i</sub> berechnet.

Bevorzugte Wirkstoffe mit Serotonin-agonistischer Wirkung, die bei der Bindung von 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke (K<sub>i</sub>-Wert) von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen, werden z. B. beschrieben in SCRIP's Serotonin Report, PJB-Publications (1988) und bei J. Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987).

Hierzu gehören beispielsweise Verbindungen aus den Substanzklassen der Aryl- und Hetaryl-piperazine (bekannt auch u. a. aus DE-A 2 20 873; DE-A 33 21 969; EP-A 82 402; DE-A 35 29 872; DE-A 32 48 160),

Aminotetrahydrobenzindole (DE-A 33 46 573; EP-A 1 53 083; EP-A 1 62 695),

Indolamine (u. a. Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 2 36 930; DE-A 31 31 728; DE-A 29 40 687; DE-A 33 20 521),

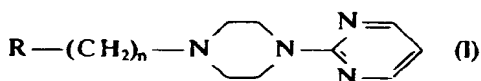
Aminoalkyl-benzodioxane (u. a. Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin Report, PJB-Publications (1988); EP-A 2 36 930; EP-A 1 70 213),

Amino-tetraline (u. a. Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 41 488; EP-A 2 36 930),

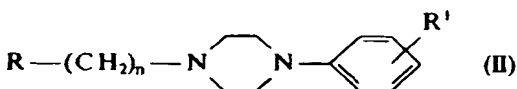
Amino-chromane und -thiopyrane (DE-A 34 30 284),

Tetrahydropyridine (z. B. aus Fozard, Trends in Pharmacological Science 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 3 199).

Aus der Gruppe der Aryl- und Hetaryl-piperazine sind die 2-Pyrimidinyl-1-piperazin-Derivate der Formel (I)

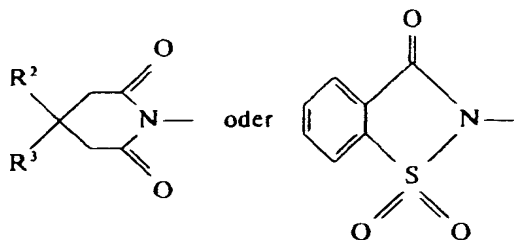


bzw. die Aryl-1-piperazin-derivate der Formel (II)



in der

n für eine der Zahlen 2, 3 oder 4 steht,  
R für einen der Reste



steht,  
worin

R<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Halogen steht, und  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten oder  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Piperidinrings einen Cyclopentyl- oder -hexylring bilden,  
und deren Salze bevorzugt.

Außerdem seien noch (+)-N-[2-[4-[2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl]-4-fluorobenzamidhydrochlorid (INN: Flesinoxanhydrochlorid) und 6-[[3-[4-[o-Methoxyphenyl]-1-piperazinyl]propyl]amino]-1,3-dimethylenacil (INN: Urapidil) genannt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

8-[4-N-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]-decan-7,9-dionhydrochlorid (nach INN: Buspiron),

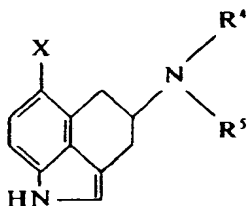
4,4-Dimethyl-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-2,6-piperidindionhydrochlorid (nach INN: Gepiron),

2-(4-(4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl)-butyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxidhydrochlorid (nach INN: Ipsapiron).

Insbesondere bevorzugt ist Ipsapiron.

Die Piperazinderivate sind an sich bekannt [DE 20 57 845/US 37 17 634, DE 33 21 969; DE 32 48 160/US 44 23 049; Scrip-Report, PJB-Publications (1988)] und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Tetrahydrobenzindiole sind die 1,3,4,5-Tetrahydrobenz-[c,d]indole der Formel



in welcher

X für H, OCH<sub>3</sub>, OH, SCH<sub>3</sub>, Halogen, CN oder CONH<sub>2</sub> steht,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>-Alkyl steht, und

R<sup>5</sup> die für R<sup>4</sup> angegebene Bedeutung hat oder für eine Gruppe –Y–Z steht,

wobei

Y eine geradkettige Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und

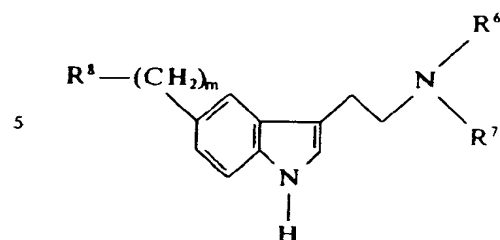
Z Amino, C<sub>1</sub> – C<sub>4</sub>-Alkoxy, Sulfonamido, Carbonamido oder den 1,6-Dioxido-3-oxo-2H-, 1,2-benzisothiazol-2-yl- oder 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-Rest bedeutet,  
und deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt genannt seien 4-(N,N-Dipropyl)amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz-[c,d]indol, 4-[4-(N-1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxido)]butylamino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 4-(N,N-Dipropyl)-amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol.

Die Tetrahydrobenzindol-Derivate sind an sich bekannt (DE-A 33 46 573; EP-A 1 53 083; EP-A 1 62 685) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Indolamine sind die Tryptamin-Derivate der Formel



wobei

m für 1 und

R<sup>8</sup> für CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> oder SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> oben angegebene Bedeutung haben, und

15 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl (C<sub>1</sub> bis etwa C<sub>6</sub>) bedeuten, oder m für die Zahl 0,

R<sup>8</sup> für CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

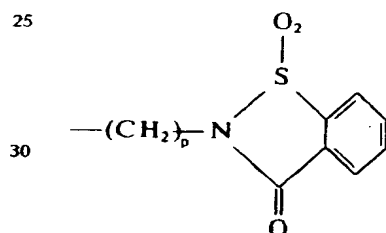
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, oder

m für die Zahl 0,

20 R<sup>8</sup> für H, OH, OCH<sub>3</sub> steht,

R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet und

R<sup>7</sup> für den Rest



35 steht,

wobei p für die Werte 2, 3, 4 oder 5 steht, und/oder deren Salze bevorzugt.

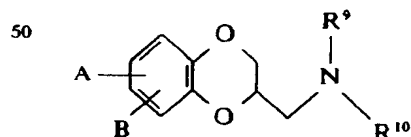
Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

40 5-Carboxamidotryptamin, N,N-Dipropyl-5-carboxamidotryptamin, 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)acetamid (AH-25 086), 3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamid (GR 43 175), 3-(2-[4-[2-(1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxido)]butyl]amino)ethyl-5-methoxy-1H-indol.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon N,N-Dipropyl-5-carboxamidotryptamin und 3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamid.

45 Die Tryptamin-Derivate sind an sich bekannt (Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP-A 2 36 930; DE-A 31 31 728; DE-A 29 40 687, DE-A 33 20 521) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Aminoalkyl-benzodioxane sind die 2-Aminomethyl-Derivate der Formel



wobei

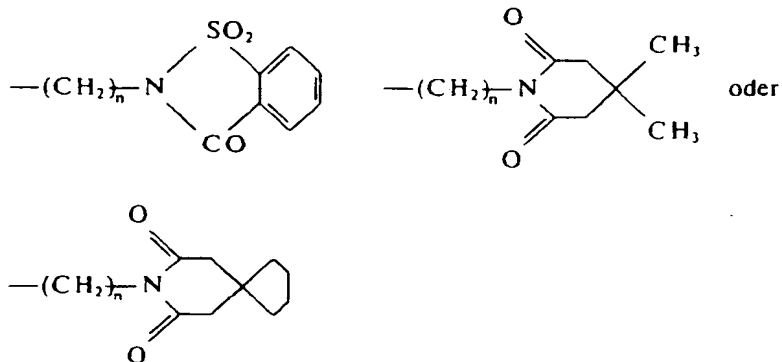
A, B für Wasserstoff oder gemeinsam für —CH=CH—CH=CH— stehen und einen Ring bilden,

R<sup>9</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

R<sup>10</sup> für

60

65



wobei

n für die Zahlen 2, 3 oder 4 steht, oder

—NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> für [1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on]-8-yl steht und/oder deren Salze bevorzugt.

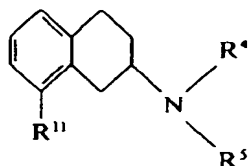
Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

8-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methyl)-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on (nach INN: Spiroxatrin), 8-[4-(1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino)butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (MDL 72832), 2-[4-(1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 2-[H-(1,4-Benzodioxan-2-ylmethylamino)-butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid.

Die Aminomethyl-benzodioxan-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 2 36 930; Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987); Scrip's Serotonin-Report, PJB-Publications (1988); EP 1 70 213) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Amino-tetraline sind die 2-Amino-Derivate der Formel



in welcher

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und

a) R<sup>11</sup> für OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, OCOR<sub>1</sub>, NHCOR<sub>1</sub> oder NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht, wobei R<sub>1</sub> oben angegebene Bedeutung hat falls R<sup>5</sup> = Wasserstoff oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl ist, oder

b) R<sup>11</sup> für OH, OCH<sub>3</sub> steht, falls R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung von —Y—Z besitzt, oder

c) R<sup>11</sup> für —Y—Z oder —O—Y—Z steht, wobei —Y—Z die oben angegebene Bedeutung hat, falls R<sup>5</sup> für C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

und deren Salze bevorzugt.

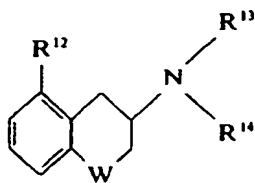
Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 2-[4-[2-(1,2-benzisothiazol-3(2H)on-1-dioxido)]butyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin.

Die Aminotetralin-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 41 488; EP-A 2 36 930; Arvidsson et al. J. Med. Chem. 30, 2105, 1987) und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Amino-chromane und -thiopyrane sind die 3-Aminochroman- und -thiopyran-Derivate der Formel



wobei

W für Sauerstoff oder Schwefel steht,

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  die für  $R^4$ ,  $R^5$  angegebene Bedeutung haben oder für Phenyl stehen,  
 $R^{12}$  für Wasserstoff, Hydroxy oder  $C_1-C_4$ -Alkoxy steht  
 und/oder deren Salze bevorzugt.

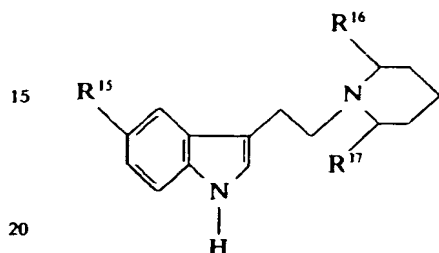
Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

5 3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman, 3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-thiochroman, 3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-chroman.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman.

Die 3-Aminochroman- und -thiopyran-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 2 22 996) und können nach den dort angegebenen Verfahren hergestellt werden.

10 Aus der Gruppe der Indolylalkylpiperidine sind die 1-[2-(3-Indolyl)ethyl]-Derivate der Formel



wobei

$R^{15}$  für H, Halogen, Methyl, CN oder  $CONH_2$  steht, und

25  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  gleich oder verschieden sind und für Methyl oder Ethyl stehen, und/oder deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

1-[2-(3-Indolyl)]-ethyl-2,6-dimethyl-piperidin,

1-[2-[3-(5-Carboxamido)indolyl]]ethyl-2,6-dimethyl-piperidin.

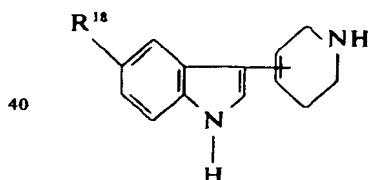
30 Insbesondere bevorzugt wird hiervon

1-[2-[3-(5-Carboxamido)indolyl]]ethyl-2,6-dimethyl-piperidin.

Die 1-[2-(3-Indolyl)]ethyl-piperidin-Derivate sind an sich bekannt (DE-A 34 30 284) und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Aus der Gruppe der Tetrahydropyridine sind die Indolyl-tetrahydropyridin-Derivate der Formel

35



45 wobei

$R^{18}$  für H,  $OCH_3$ , O-Ethyl, O-Propyl oder Halogen steht, und/oder deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol (RU 24 924),

50 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-5-yl)-1H-indol.

Insbesondere bevorzugt wird hiervon 5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol.

Die Indolyl-tetrahydropyridin-Derivate sind an sich bekannt (EP-A 3 199; SCRIP's Serotonin report, PJB-Publications (1988); Fozard, Trends in Pharmacological Sciences 8, 501 (1987)) und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

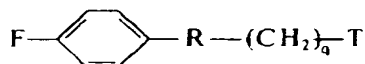
55 Unter 5-HT<sub>2</sub>-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen (Komponente B) im Rahmen der Erfindung werden serotoninantagonistische Wirkstoffe verstanden, die bei der Bindung an 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l, bevorzugt von 0,1 bis 100 nmol/l, insbesondere kleiner 10 nmol/l, aufweisen.

Solche Wirkstoffe können im Phosphoinositol-Umsatz-Test untersucht werden [J. Pharmacol. Exp. Ther. 244, 1051-1056 (1988)]. 5-HT<sub>2</sub>-Liganden mit antagonistischer Wirkung inhibieren den Serotonin-stimulierten Phosphoinositol-Umsatz. Der gesamte Test kann beispielsweise wie folgt durchgeführt werden:

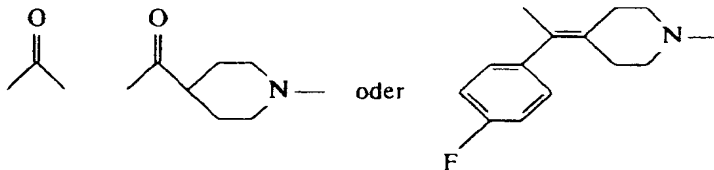
Cortex-Schnitte 8 Tage alter Ratten werden unter geeigneten Bedingungen mit <sup>3</sup>H-myo-Inositol und Serotonin in An- und Abwesenheit von den zu untersuchenden Verbindungen inkubiert. Nach Abstoppen der Reaktion werden die radioaktiv markierten Inositolphosphate isoliert und quantitativ bestimmt.

65 Bevorzugte 5HT<sub>2</sub>-antagonistische Wirkstoffe, die bei einer Bindung an 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von 1000 nmol/l aufweisen, sind beispielsweise 4-Fluorphenyllderivate wie in Fortschritte der Arzneimittelforschung 30, 367-456 (1986) beschrieben.

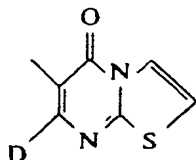
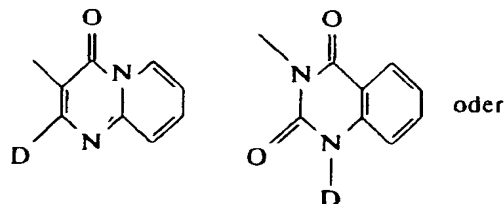
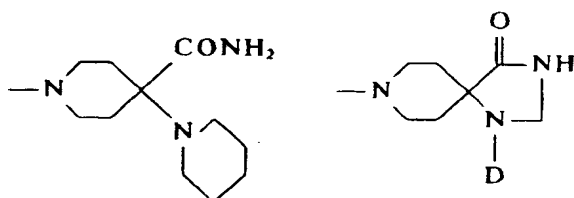
Aus dieser Gruppe sind die 4-Fluorphenylverbindungen der allgemeinen Formel



worin  
R für eine Gruppe der Formel



steht,  
T für eine Gruppe der Formel



steht,  
worin

D Wasserstoff, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeutet und  
q für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht und deren Salze bevorzugt.

Besonders bevorzugt seien die folgenden Wirkstoffe genannt:

1-(4-Fluorphenyl)-4-(4-piperidino-4-carbamoylpiperidino)-1-butanon (INN: Pipamperon);  
4-Phenyl-8-[3-(4-fluorbenzoyl)propyl]-1-oxo-2,4,8-triazaspiro[4,5]decan (INN: Spiperon);  
3-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-1-piperidiny]-ethyl]-2,4[1H, 3H]-quinazolinedion (INN: Ketanserin)  
Pirenperin (INN) sowie Ritanserin (INN).

Insbesondere bevorzugt ist Ketanserin.

Die 4-Fluorphenyl-Derivate sind an sich bekannt [EP 13 612; BE 6 10 830; US 31 55 669; US 31 55 670; US 31 61 644; EP 37 265] und können nach den dort beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Wie bereits beschrieben, verstärken die 5-HT<sub>1A</sub>-rezeptoragonistischen Wirkstoffe in synergistischer Weise die neuroprotektive Wirkung von 5-HT<sub>2</sub>-rezeptorantagonistischen Wirkstoffen in der Weise, daß sogar bei Mengen, bei denen der 5-HT<sub>1A</sub>-Agonist keine neuroprotektive Wirkung zeigt, durch Kombination mit einem geeigneten 5-HT<sub>2</sub>-Antagonisten, der ebenfalls keine oder nur geringe neuroprotektive Wirkung hat, sowohl bei prophylaktischer als auch bei einer nach der cerebralen Ischämie erfolgenden Behandlung die neuronale Degeneration und die in Folge auftretenden Funktionsausfälle des Gehirns deutlich vermindert.

Bezogen auf einen Gewichtsteil des 5-HT<sub>1A</sub>-agonistischen Wirkstoffes (Komponente A) können 0,01 bis 100 Gewichtsteile, bevorzugt 0,1 bis 10 Gewichtsteile des 5-HT<sub>2</sub>-antagonistischen Wirkstoffes (Komponente B) eingesetzt werden.

Besonders gute neuroprotektive Wirkung haben Kombinationen Ipsapiron, Gepiron und Buspiron als Komponente A mit Ketanserin als Komponente B.

Besonders gute neuroprotektive Wirkung hat die Kombination von Ipsapiron mit Ketanserin, bevorzugt in

einem Mengenverhältnis von 1 bis 10 Gewichtsteilen Ketanserin zu 1 bis 5 Gewichtsteilen Ipsapiron. Sie ist deshalb ganz besonders bevorzugt.

Die Kombination kann hergestellt werden, indem man die Einzelkomponenten in diese auflösende inerte Lösungsmittel auflöst und gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösemittels die Kombination in üblicher Weise mit Hilfsstoffen vermischt. Als inerte Lösemittel seien beispielhaft Alkohole wie Ethanol oder Polyethylenglykol genannt. Die Komponenten können auch als Feststoff gemischt werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen die erfindungsgemäße Kombination enthalten, die aus der erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Kombination soll in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben der Kombination können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Kombination in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 100 mg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 mg/kg bis 50 mg/kg, Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und vom Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Kombination zu präventiven und nachfolgenden Behandlung von cerebralen Ischämien lassen sich anhand des Gerbil-Modells (Rennmäuse-Modell) der transienten globalen Vorderhirn-Ischämie nachweisen.

#### Prüfmethoden

Für die Auslösung einer transienten Vorderhirn-Ischämie wurden bei mongolischen Wüstenrennmäusen (Gerbil) beide Halsschlagadern 5 Minuten lang unter Halothannarkose (1%ig in Raumluft) abgeklemmt. Sieben Tage nach der Ischämie wurden die Tiere transkardinal zwecks Paraffineinbettung der Gehirne perfundiert. Es wurden 7 µm dicke Frontalschnitte der Gehirne hergestellt. Aus 4 verschiedenen Ebenen wurde jeweils ein Schnitt mikroskopisch mittels einer Camera-lucida-Projektion ausgewertet. Die im CA1-Bereich überlebenden Pyramidenzellen wurden innerhalb standardisierter Rahmen gezählt. Für jedes Tier wurden sämtliche Zahlen addiert. Die Signifikanz der unterschiedlichen Durchschnittswerte wurde durch eine Varianzanalyse nach Schaffé ermittelt. P 0,05 wurde als Signifikanzniveau festgelegt.

15 Minuten vor Eintritt der Ischämie und zweimal täglich an den 3 folgenden Tagen wurden Medikamente intraperitoneal in 300 µl 0,9%igem NaCl injiziert.

#### Ergebnisse

Ketanserin wurde in einer Dosis von 5 mg/kg verabreicht, die eine submaximale Wirkung mit einem 52%igen Schutz der Pyramidenzellen (s. Zeichnung) hervorrief. Durch Zusatz zunehmender Dosen Ipsapiron wurde die neuroprotektive Wirkung von Ketanserin, selbst bei einer Dosis (1 mg/kg), bei der Ipsapiron unwirksam war (\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001), weiterverbessert.

Diagramm 1: Ipsapiron [5-HT<sub>1A</sub>-Agonist]

Diagramm 2: Ketanserin [5-HT<sub>2</sub>-Antagonist]

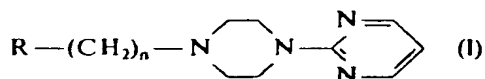
Diagramm 3: Ipsapiron + Ketanserin-Kombination

#### Patentansprüche

1. Kombinationspräparat, enthaltend mindestens einen Wirkstoff mit Serotonin-agonistischer Wirkung, die bei der Bindung an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen (Komponente A) sowie Wirkstoffe mit Serotonin-antagonistischer Wirkung, die bei der Bindung an 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l aufweisen (Komponente B).

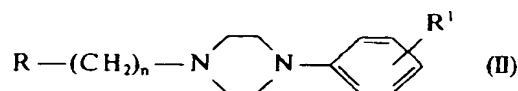
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A

1) ein 2-Pyrimidinyl-1-piperazin-Derivat der Formel

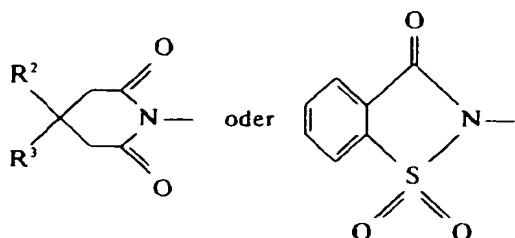


oder Aryl-1-piperazin-Derivate der Formel

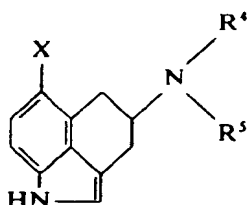




in der  
n für eine der Zahlen 2, 3 oder 4 steht,  
R für einen der Reste

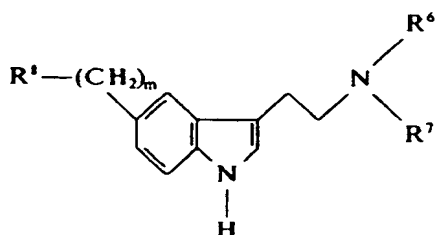


steht,  
worin  
R<sup>1</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Halogen steht, und  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten oder  
R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom des Piperidinrings einen Cyclopentyl- oder -hexyling  
bilden, oder  
2) 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[c,d]indole der Formel



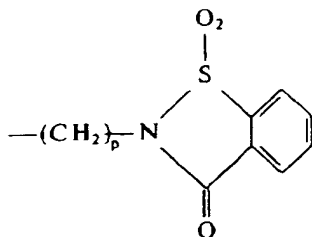
in welcher  
X für H, OCH<sub>3</sub>, OH, SCH<sub>3</sub>, Halogen, CN oder CONH<sub>2</sub> steht,  
R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl steht, und  
R<sup>5</sup> die für R<sup>4</sup> angegebene Bedeutung hat oder für eine Gruppe –Y–Z steht,  
wobei

Y eine geradkettige Alkylenkette mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und  
Z Amino, C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkoxy, Sulfonamido, Carbonamido oder den 1,6-Dioxido-3-oxo-2H-1,2-benzisothia-  
zol-2-yl- oder 4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl-Rest bedeutet, oder  
3) ein Tryptamin-Derivat der Formel

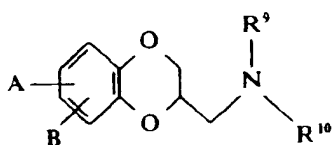


wobei  
m für 1 und  
R<sup>8</sup> für CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> oder SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> oben angegebene Bedeutung haben, und  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Niederalkyl (C<sub>1</sub> bis etwa C<sub>6</sub>) bedeuten, oder  
m für die Zahl 0,  
R<sup>8</sup> für CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und  
R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> die oben angegebene Bedeutung haben, oder  
m für die Zahl 0,  
R<sup>8</sup> für H, OH, OCH<sub>3</sub> steht,

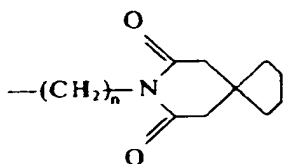
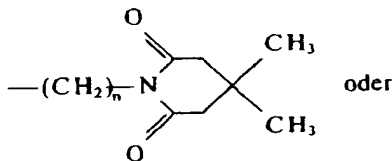
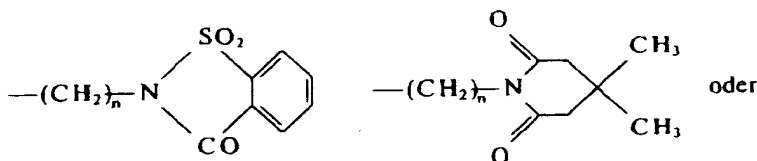
R<sup>6</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet und  
R<sup>7</sup> für den Rest



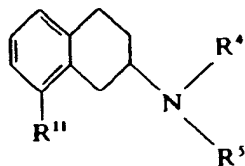
steht,  
wobei p für die Werte 2, 3, 4 oder 5 steht,  
4) 2-Aminomethyl-Derivate der Formel



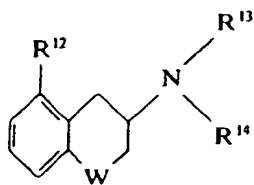
wobei  
A, B für Wasserstoff oder gemeinsam für  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$  stehen und einen Ring bilden,  
R<sup>9</sup> Wasserstoff oder Methyl bedeutet,  
R<sup>10</sup> für



wobei  
n für die Zahlen 2, 3 oder 4 steht, oder  
 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$  für [1-Phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-on]-8-yl steht  
oder  
5) ein 2-Amino-Derivat der Formel



in welcher  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung haben und  
a) R<sup>11</sup> für OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, OCOR<sub>1</sub>, NHCOR<sub>1</sub> oder NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> steht, wobei R<sub>1</sub> oben angegebene  
Bedeutung hat, falls R<sup>5</sup> = Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl ist, oder  
b) R<sup>11</sup> für OH, OCH<sub>3</sub> steht, falls R<sup>5</sup> die oben angegebene Bedeutung von  $-\text{Y}-\text{Z}$  besitzt, oder  
c) R<sup>11</sup> für  $-\text{Y}-\text{Z}$  oder  $-\text{O}-\text{Y}-\text{Z}$  steht, wobei  $-\text{Y}-\text{Z}$  die oben angegebene Bedeutung hat, falls  
R<sup>5</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht, oder  
6) ein 3-Aminochroman- und -thiopyran-Derivate der Formel



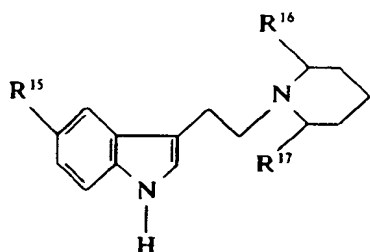
wobei

W für Sauerstoff oder Schwefel steht,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> die für R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> angegebene Bedeutung haben oder für Phenyl stehen,

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, Hydroxy oder C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkoxy steht, oder

7) ein 1-[2-(3-indolyl)]ethyl-Derivate der Formel

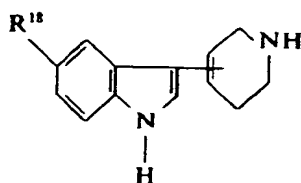


wobei

R<sup>15</sup> für H, Halogen, Methyl, CN oder CONH<sub>2</sub> steht, und

R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> gleich oder verschieden und für Methyl oder Ethyl stehen, oder

8) Indolyl-tetrahydropyridin-Derivate der Formel



wobei

R<sub>18</sub> für H, OCH<sub>3</sub>, O-Ethyl, O-Propyl oder Halogen steht, und/oder deren Salze eingesetzt wird.

3. Kombinationspräparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A folgende Wirkstoffe eingesetzt werden:

8-[4-N-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]-decan-7,9-dionhydrochlorid (nach INN: Buspiron),

4,4-Dimethyl-1-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-2,6-piperidindionhydrochlorid (nach INN: Gepirion),

2-(4-(4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl)-butyl)-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxidhydrochlorid (nach INN: Ipsapiron),

(+)-N-[2-[4-[2,3-Dihydro-2-(hydroxymethyl)-1,4-benzodioxin-5-yl]-1-piperazinyl]ethyl-4-fluorobenzamid-hydrochlorid (INN: Flesinoxanhydrochlorid),

6-[3-[4-[o-Methoxyphenyl]-1-piperazinyl]propyl]amino]-1,3-Dimethylenacin (INN: Urapidil),

5-Carboxaminotryptamin,

N,N-Dipropyl-5-carboxamidotryptamin, 3-(2-Aminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)acetamid (AH 25 086),

3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamid (GR 43 175),

3-(2-[4-[2-(1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxido)butyl]amino)-ethyl-5-methoxy-1H-indol,

8-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methyl)-1-methyl-1,3,8-triaspiro[4,5]decan-4-on (nach INN: Spiroxatrin),

8-[4-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methylamino)butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (MDL 72832),

2-[4-(1,4-Benzodioxan-2-yl-methylamino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxid,

2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

2-[4-[2-(1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on-1-dioxido)]butyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman,

3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-thiochroman,

3-N,N-Dipropylamino-5-ethoxy-chroman,

1-[2-(3-Indolyl)]-ethyl-2,6-dimethyl-piperidin,

1-[2-[3-(5-Carboxamido)indolyl]ethyl]-2,6-dimethyl-piperidin,

5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol (RU 24 924) oder  
 4-(N,N-Dipropyl)amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol oder  
 4-[4-(N-1,2-Benzisothiazol-3-(2H)-on-1,1-dioxido)]butylamino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol-  
 hydrochlorid eingesetzt wird.

4. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Komponente A Ipsapiron, Gepiron, Buspiron,

4-(N,N-dipropyl)-amino-6-methoxy-1,3,4,5-tetrahydrobenz[c,d]indol,

2-[H-(1,4-benzodioxan-2-yl-methylamino)butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid,

N,N-Dipropyl-5-carboxyamidotryptamin-3-(2-Dimethylaminoethyl)-1H-indol-5-(N-methyl)methansulfonamid,

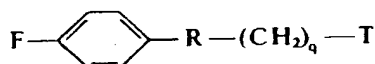
5-Methoxy-3-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol,

2-(N,N-Dipropylamino)-8-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin,

1-[2-[3-(5-carboxamido)]ethyl-2,6-dimethylpiperidin, oder

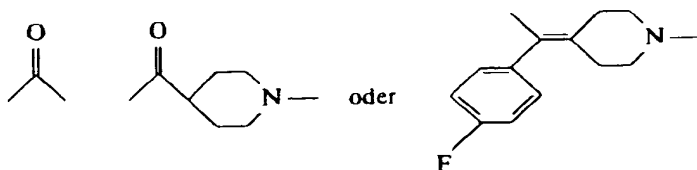
3-N,N-Dipropylamino-5-hydroxy-thiochroman verwendet.

5. Kombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Komponente B einen 4-Fluorphenylderivat der Formel



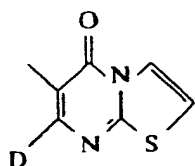
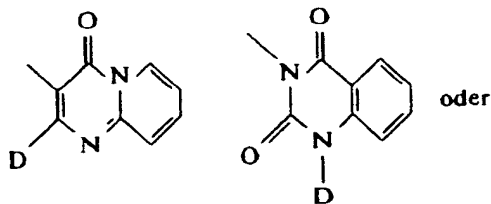
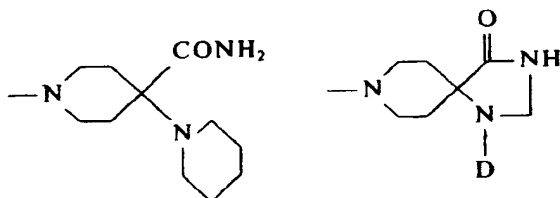
worin

R für eine Gruppe der Formel



steht,

T für eine Gruppe der Formel



steht,

worin

D Wasserstoff, C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeutet und q für eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 steht und deren Salze verwendet.

6. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Komponente B Pipamperon, Spiperon, Ketanserin, Pirenperin oder Ritanserin einsetzt.

7. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie auf 1 Gewichtsteil der Komponente A 0,01 bis 100 Gewichtsteile der Komponente B enthalten.

8. Verwendung der Kombinationen nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur Behandlung von cerebralen Ischämien.  
 9. Verwendung von Serotonin-agonistischen Wirkstoffen, die bei der Bindung an 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 10 000 nmol/l aufweisen zur Verstärkung der neuroprotektiven Wirkung von Serotonin-antagonistischen Wirkstoffen, die bei der Bindung an 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptoren eine Bindungsstärke von kleiner als 1000 nmol/l aufweisen.  
 10. Verfahren zur Herstellung eines Kombinationspräparates nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Einzelkomponenten in diese aufhörende inerte Lösemittel auflöst und gegebenenfalls nach Abdampfen des Lösemittels die Kombinationen in üblicher Weise mit Hilfsmitteln vermischt.

5

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

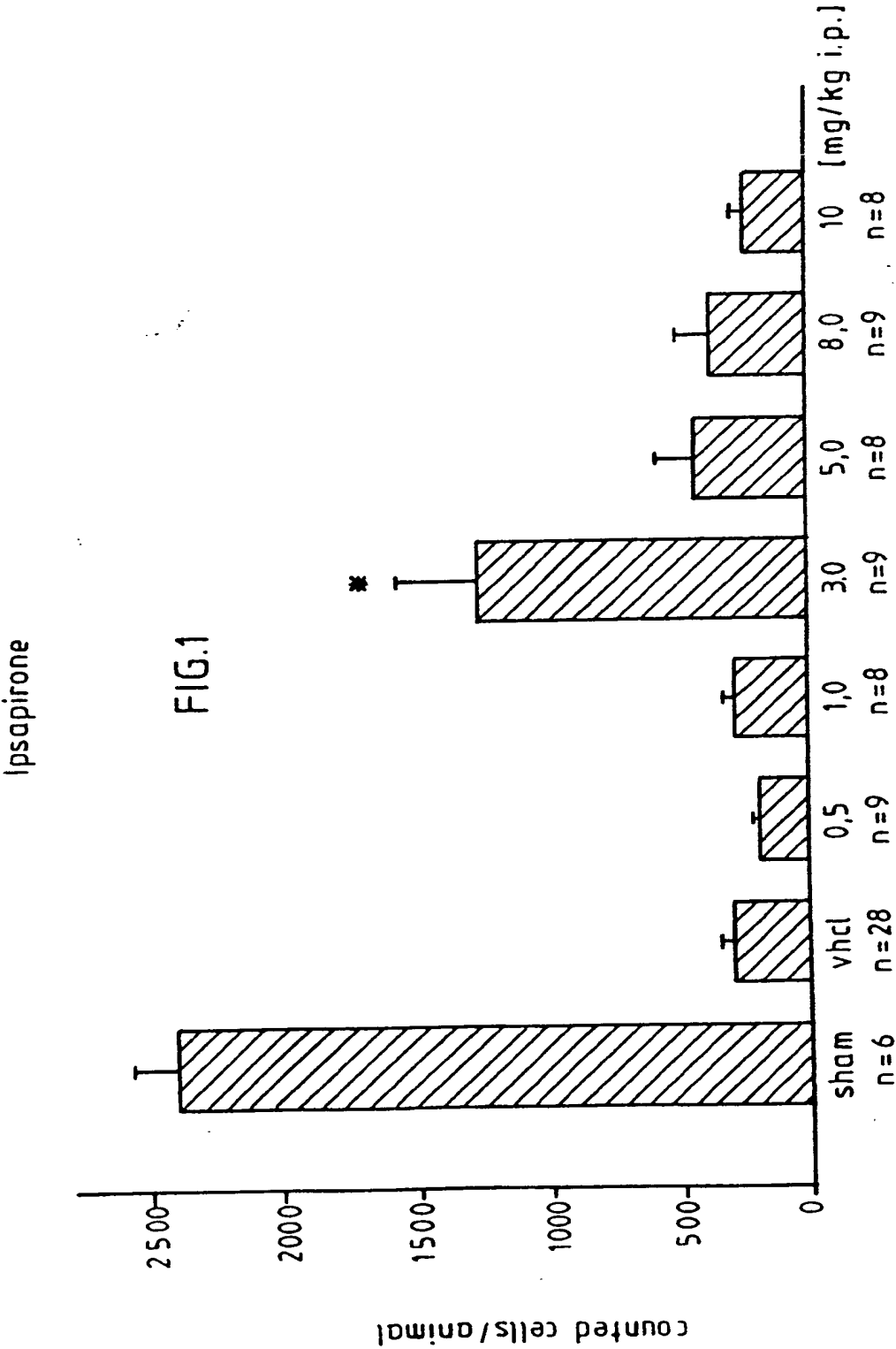
45

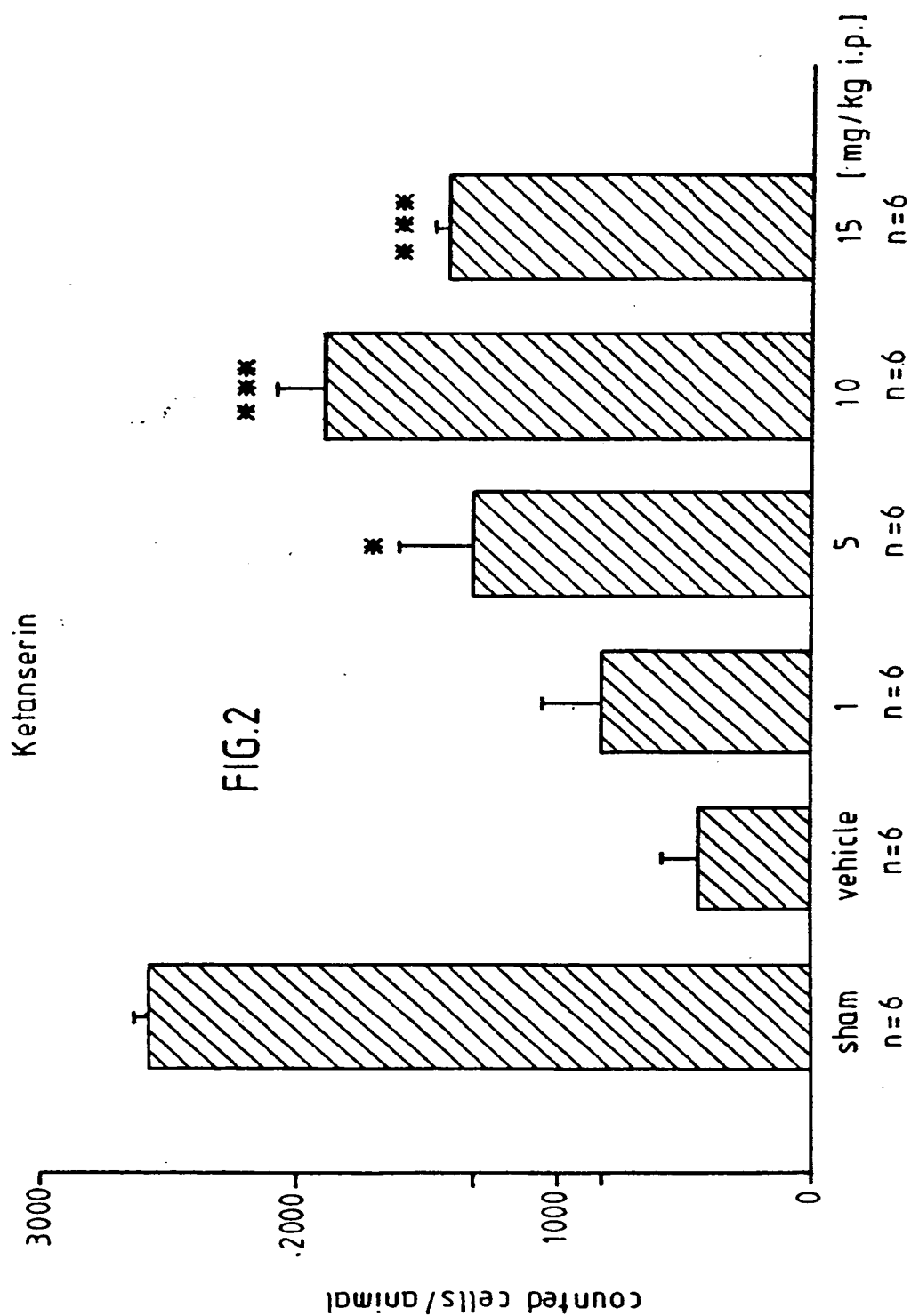
50

55

60

65





BEST AVAILABLE COPY

